

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2002年11月21日 (21.11.2002)

PCT

(10)国際公開番号
WO 02/092094 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/5377,
C07D 261/14, A61P 29/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/02937
- (22) 国際出願日: 2002年3月26日 (26.03.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-089119 2001年3月27日 (27.03.2001) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目2-8 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 落合 康(OCHIAI,Yasushi) [JP/JP]; 〒565-0874 大阪府 吹田市 古江台5丁目3-15-203 Osaka (JP). 友村 和彦(TOMOMURA,Kazuhiko) [JP/JP]; 〒567-0881 大阪府 茨木市 上中条1丁目2-13 Osaka (JP). 西井 宏行
- (74) 代理人: 五十部 穂(ISOBE,Yutaka); 〒554-0022 大阪府 大阪市 此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka (JP).
- (81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: CRYSTALLINE ISOXAZOLE DERIVATIVE AND MEDICAL PREPARATION THEREOF

(54)発明の名称: 結晶性イソキサゾール誘導体およびその医薬製剤

2θ (°)	A 相対強度 (%)
6. 1	1 0 0
14. 1	5 5
16. 0	7 4
18. 5	3 6
20. 0	4 3
25. 4	3 9

A RELATIVE INTENSITY

(57) Abstract: A crystalline 3-[(1S)-1-(2-fluorobiphenyl-4-yl)ethyl]-5-{{amino(morpholine-4-yl)methylene}amino}isoxazole which exhibits the following diffraction angles (2θ) and relative intensities in a powder X-ray diffraction pattern. The isoxazole derivative is markedly easy to handle in a step of preparation, and is stable.

[続葉有]

WO 02/092094 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

粉末X線回折図において下記の回折角（ 2θ ）および相対強度を示す結晶性3-[$(1S)$ -1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾールは、製剤工程の取り扱いが非常に容易であり、安定である。

2θ (°)	相対強度 (%)
6. 1	100
14. 1	55
16. 0	74
18. 5	36
20. 0	43
25. 4	39

明細書

結晶性イソキサゾール誘導体およびその医薬製剤

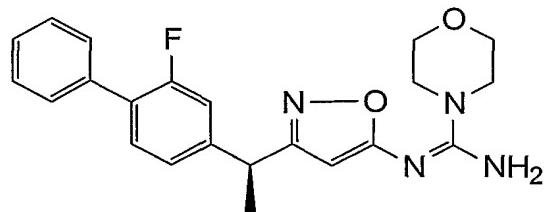
5 技術分野

本発明は、自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤等として有用な結晶性イソキサゾール誘導体およびそれを含有する医薬製剤に関する。

背景技術

10 WO 98/47880 および特開平2000-186077には、下記式1で表される3-[(1S)-1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾールが優れた自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤等として有用であることが記載されている。

式1：



15

しかし、これらの公報には式1のイソキサゾール誘導体について記載されているが、製剤工程で取り扱いが容易で安定な結晶性の式1のイソキサゾール誘導体およびそれを含有する医薬製剤についての記載はない。

また、医薬審第64号(平成12年2月14日交付)で『含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン』が示され、含量が異なる経口固形製剤において、消化管の各pH値に対応するpH1.2、3.0～5.0および6.8の緩衝液、水などの各試験液で同等の溶出挙動を示すことが必要になった。溶出性の良好な製剤では、含量が異なっても同等の溶出挙動を示す製剤とすることは比較的容易であるが、式1のイソキサゾール誘導体のような水難溶性化合物の場合は水との親和性が低いため、その製剤の製造は一般に容易ではない。

発明の開示

本発明者らは、式1のイソキサゾール誘導体の製剤化を鋭意検討した。そして、式1のイソキサゾール誘導体には少なくとも2種の結晶型（ α 型結晶および β 型結晶と称する）が存在することを見出した。式1のイソキサゾール誘導体は水難溶性であるため、製剤化に際して結晶を微粉碎することが望ましい。そこで、これらの結晶に対して、気流粉碎および水中に懸濁しながら粉碎する湿式粉碎を行った。試験例1～4で行った試験結果を以下にまとめた。

(1) α 型結晶の粉碎

気流粉碎では、粉碎装置内部への α 型結晶の固着が著しく、従って1回の粉碎で所望のサイズまで微細化することが困難で、数回にわたる繰り返し粉碎が必要であった。頻繁に固着物の除去操作が必要となるため、粉碎効率、収率は悪い。湿式粉碎法では、 α 型結晶が非常に嵩高くなり、水等への分散媒への分散が困難で、実質上製剤化に供することができなかつた。高圧粉碎条件下での湿式粉碎では、水懸濁状態で処理している際、 β 型結晶に変化した。

(2) β 型結晶の粉碎

β 型結晶を気流粉碎したところ、粉碎装置内部への固着がほとんどなく、製剤工程での取り扱いが容易であり、連続粉碎が可能であった。湿式粉碎法でも、容易に粉碎ができ、より微細で製剤化に供給可能な微粉末を製造することが可能であった。また、これらの粉碎化で結晶態の変化はなかつた。

以上の試験結果から、 β 型結晶である本発明の結晶性の式1のイソキサゾール誘導体が、製剤工程での取り扱いが非常に容易であり、安定であることが見出された。

さらに、本発明者らは、式1のイソキサゾール誘導体に対して2.5重量倍以上の水溶性賦形剤を含有する経口製剤は良好な溶出性を有することを見出した。

以上の知見に基づき、本発明者らは本発明を完成するに至つた。本発明は、以下のとおりである。

[1] 粉末X線回折図において下記の回折角(2θ)および相対強度を示す結晶性
3-[$(1S)$ -1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾール。

表 1

<u>2θ (°)</u>	相対強度(%)
6. 1	100
14. 1	55
5 16. 0	74
18. 5	36
20. 0	43
25. 4	39

[2] 篩い下D 50%粒子径が10μm以下である、粉碎された〔1〕記載の結晶性3-[(1S)-1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾール。

[3] 〔1〕または〔2〕記載の結晶性3-[(1S)-1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾールを含有する医薬製剤。

〔4〕自己免疫疾患または炎症性疾患の治療薬または予防薬である〔3〕記載の医薬製剤。

〔5〕3-[(1S)-1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾールを親水性溶媒と水との混合溶媒から結晶化させることによる結晶性3-[(1S)-1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾールの製造方法。

〔6〕親水性有機溶媒が2-プロパノール、メタノールまたはアセトンである

〔5〕記載の製造方法。

〔7〕〔1〕または〔2〕記載の結晶性3-[(1S)-1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾール、それに対して2.5重量倍以上の水溶性賦形剤、崩壊剤、および水溶性結合剤を含有する経口製剤。

〔8〕それぞれの含量が、経口製剤に対して以下の重量比である〔7〕記載の経口製剤。

結晶性3-[(1S)-1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリ

ン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾール：25%以下、

水溶性賦形剤：35～90%、

崩壊剤 : 1～40%、

水溶性結合剤：1～5%。

5 [9] 水溶性賦形剤が乳糖、マンニトール、エリスリトール、キシリトールまたはこれらの混合物である〔7〕または〔8〕記載の経口製剤。

[10] 崩壊剤がクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターーチナトリウム、クロスポピドン、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプンまたはこれらの混合物である〔7〕～〔9〕のいずれか記載の経
10 口製剤。

[11] 水溶性結合剤がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、プルランまたはこれらの混合物である〔7〕～〔10〕のいずれか記載の経口製剤。

[12] 錠剤である〔7〕～〔11〕のいずれか記載の経口製剤。

15 [13] 自己免疫疾患または炎症性疾患の治療薬または予防薬である〔7〕～〔12〕のいずれか記載の医薬製剤。

[14] 下記工程による〔7〕～〔13〕のいずれか記載の経口製剤の製造方法。

(1) 水溶性賦形剤および崩壊剤を混合して混合物を調整する、

(2) 〔1〕または〔2〕記載の結晶性3-[(1S)-1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾールを水溶性結合剤の水溶液に分散して懸濁液を調整する、

(3) (2)の懸濁液を(1)の混合物に散布して造粒物を調整する、そして

(4) (3)の造粒物を圧縮成形する。

[15] 下記工程による〔7〕～〔13〕のいずれか記載の経口製剤の製造方法。

25 (1) 〔1〕または〔2〕記載の結晶性3-[(1S)-1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾール、水溶性賦形剤および崩壊剤を混合して混合物を調整する、

(2) 水溶性結合剤の水溶液を調整する、

(3) (2)の水溶液を(1)の混合物に散布して造粒物を調整する、そして

(4) (3)の造粒物を圧縮成形する。

本発明の結晶性の式1のイソキサゾール誘導体(β型結晶)は、例えば、式1のイソキサゾール誘導体を、親水性溶媒と水との混合溶媒から結晶化させることで製造する
5 ことができる。ここで、式1のイソキサゾール誘導体は、WO 98/47880および特開平2000-186077に記載された方法等で製造することができる。親水性溶媒としては、例えば、アルコール(2-プロパノール、エタノール、メタノール、
t-ブタノール等)、ケトン(アセトン、2-ブタノン等)、ニトリル(アセトニトリル、プロピオニトリル等)、アミド(N,N-ジメチルホルムアミド等)およびこれらの混合溶媒
10 等が挙げられ、好ましくは2-プロパノール、エタノール、メタノール等のアルコール、アセトン等のケトンが挙げられ、特に好ましくは2-プロパノールが挙げられる。芳香族炭化水素(トルエン、クロルベンゼン、ベンゼン等)、エーテル(t-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテル等)、脂肪族炭化水素(シクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタン等)、ハロゲン系溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、
15 1,2-ジクロロエタン等)、エステル(酢酸エチル等)を少量混合させることもできる。

親水性溶媒と水との混合溶媒の量は、使用する親水性溶媒の種類によって変化するが、その取扱いの点から、通常式1のイソキサゾール誘導体に対して約5～約100重量倍、好ましくは約10～約50重量倍の範囲が挙げられる。親水性溶媒と水の重量比としては、使用する親水性溶媒の種類によって変化するが、例えば約100：0～約1：10が挙げられ、好ましくは約1：1～約1：5が挙げられる。結晶化に際しては、β型結晶の種晶を添加するのが望ましい。結晶化温度としては、例えば約70～約0℃の範囲が挙げられる。好ましくは、まず約70～約40℃で溶解させ、段階的あるいは継続的に徐冷し、約20～約0℃で結晶化するのがよい。また、式1のイソキサゾール誘導体を親水性溶媒に溶解させ、後で水を添加して結晶化するのが好
25 ましい。

純度の高い結晶性の式1のイソキサゾール誘導体を得るために、一度リン酸塩等として結晶を単離した後、フリー化して結晶化するのがよい。その場合、式1のイソキサゾール誘導体の塩をフリー化し、反応溶媒が疎水性有機溶媒である場合は親水性

有機溶媒に変換して、反応溶媒が親水性有機溶媒である場合はそのまで、同一反応槽中で結晶化することもできる。フリー化に使用する塩基としては、例えば水酸化アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、炭酸アルカリ(炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等)等が挙げられ、その水溶液
5 を用いることができる。

本発明の β 型結晶は、式1のイソキサゾール誘導体のリン酸塩または α 型結晶を、水中で一定時間、懸濁下で攪拌させることによっても得ることができる。リン酸塩の場合は、例えば50°Cで5時間程度攪拌することで β 型結晶が得られた。このことからも、 β 型結晶は、 α 型結晶に比較して熱力学的に安定であることが分かる。また、
10 β 型結晶の種晶を使用する限り、芳香族炭化水素(トルエン、ベンゼン等)、エーテル(*t*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテル等)、脂肪族炭化水素(シクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタン等)、ハロゲン系溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等)、エステル(酢酸エチル等)等の疎水性有機溶媒から β 型結晶を製造することも可能である。例えばトルエンおよび2-プロパノール
15 の混合溶媒に式1のイソキサゾール誘導体を溶解し、ヘキサン等を添加して結晶化することができる。

他方、 α 型結晶は、式1のイソキサゾール誘導体のリン酸塩を水に溶解させ、急冷することで得ることができる。

20 本発明の結晶性の式1のイソキサゾール誘導体は、これを医薬として用いるにあたり、経口的または非経口的(例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的)に投与することができる。経口投与のための形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、シロップ剤または懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための形態としては、例えば、注射用水性剤
25 もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤等を含有することができる。また、注射剤形で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。

結晶性の式1のイソキサゾール誘導体の投与量、投与回数は、症状、年令、体重、

投与形態によって異なるが、通常は成人(体重50kg)に対して本発明化合物の有効成分量として、1日あたり約5～200mg、好ましくは10～50mgを1回または数回に分けて投与することができる。

結晶性の式1のイソキサゾール誘導体は、自己免疫疾患〔例えば、慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、全身性強皮症、シェーグレン症候群、橋本病、重症筋無力症、バセドー病、アジソン病、若年型糖尿病(I型糖尿病)、自己免疫性血液性疾患(例えば、再生不良性貧血、溶血性貧血、突発性血小板減少症等)、潰瘍性大腸炎、慢性活動型肝炎、糸球体腎炎、間質性肺腺維症、多発性硬化症等〕、および炎症性疾患〔例えば、変形性関節炎、痛風、アトピー性皮膚炎、乾癬等〕等の疾患に対する治療薬・
10 予防薬として有用である。

本発明の結晶性の式1のイソキサゾール誘導体、それに対して2.5重量倍以上の水溶性賦形剤、崩壊剤、および水溶性結合剤を含有させた経口製剤は、良好な溶出性を有する。好ましい経口製剤の形態としては、錠剤等が挙げられる。本経口製剤は、
15 含量が異なってもpH3.5の試験液で15分で75%以上の溶出性を示した。

好ましいこれらの重量比としては、例えば、経口製剤に対して以下の重量比のものが挙げられる。

結晶性の式1のイソキサゾール誘導体：25%以下

水溶性賦形剤：35～90%

20 崩壊剤 : 1～40%

水溶性結合剤 : 1～5%

水溶性賦形剤としては、乳糖、ショ糖、フラクトオリド糖、パラチノース、ブドウ糖、マルトース、還元麦芽糖、粉飴、果糖、異性化乳糖、還元乳糖、蜂蜜糖等の糖、
25 マンニトール、エリスリトール、キシリトール、マルチトール等の糖アルコール、およびこれらの混合物等が挙げられる。好ましい水溶性賦形剤としては、乳糖、マンニトール、エリスリトール、キシリトールまたはこれらの混合物等が挙げられる。

崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポピドン、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセ

ルロース、コンスターチ、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースナトリウム、無水リン酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、合成ケイ酸アルミニウム、およびこれらの混合物等が挙げられる。好ましい崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチル
5 スターチナトリウム、クロスポビドン、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン等の天然デンプンおよびこれらの混合物等が挙げられる。

水溶性結合剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、プルラン、デンプン、
10 デキストリン、ゼラチン、およびこれらの混合物等が挙げられる。好ましい水溶性結合剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、プルラン、およびこれらの混合物等が挙げられる。

15 本経口製剤は、例えば以下の製造方法1および製造方法2と同様にして製造することができる。なお、製造に際し、結晶性の式1のイソキサゾール誘導体は微粉碎されていることが好ましく、その篩い下D50%粒子径は好ましくは約10μm以下、さらに好ましくは約7μm以下が挙げられ、例えば約1～約7μmの範囲が挙げられる。

20 製造方法1

(1) 水溶性結合剤水溶液の調整

水溶性結合剤を精製水に溶解することで水溶液を調整することができる。溶解する際の温度としては、例えば約20°C～約90°Cの範囲が挙げられ、好ましくは約20°C～約70°Cの範囲が挙げられる。精製水の使用量としては、例えば水溶性結合剤
25 に対して約5～約50重量倍、好ましくは約10～約30重量倍が挙げられる。

(2) 結晶性の式1のイソキサゾール誘導体の水懸濁液の調整

結晶性の式1のイソキサゾール誘導体を(1)の水溶性結合剤水溶液に分散させることで、懸濁液を調整することができる。分散する際の温度としては、例えば約20°C～約40°Cの範囲が挙げられ、好ましくは約20°C～約40°Cの範囲が挙げられ

る。

(3) 造粒物の調整

水溶性賦形剤、崩壊剤およびデンプンを含有させる時はデンプンを造粒機に仕込み、混合する。続いて(2)の水懸濁液を散布しながら造粒する。造粒する際の給気温度としては、例えば約50℃～約90℃の範囲が挙げられ、好ましくは約60℃～約80℃の範囲が挙げられる。造粒時間としては、例えば約30～約180分間、好ましくは約40～約150分間が挙げられる。造粒方法としては、例えば、流動層造粒(Fluid Bed Granulation)、回転造粒(Roto Granulation)等が挙げられる。それに応じて、流動層造粒機(Fluid Bed Granulator)、回転流動層造粒機(Roto Fluid Bed Granulator)等が使用できる。

(4) 造粒物の乾燥

(3)の造粒物を減圧下または常圧下で乾燥する。この乾燥は赤外線水分計で観測される乾燥減量値が、例えば約3重量%以内、好ましくは約2重量%以内になるように行うことが好ましい。

(5) 滑沢剤の配合

(4)の乾燥造粒物をそのまま打錠して錠剤にすることもできるが、滑沢剤を配合した後、打錠するのがより好ましい。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセリン、ステアリン酸グリセリン、ステアリルフルマル酸ナトリウム等が挙げられる。滑沢剤の配合量としては、例えば錠剤全重量に対して約0.3～約3重量%、好ましくは約0.5～約1.5重量%が挙げられる。滑沢剤の配合は、(4)の乾燥造粒物に滑沢剤を加えて混合することで実施できる。混合装置としては、例えば攪拌ミキサー[タンブル](Diffusionmixers [Tumble])等が挙げられ、具体的にはタンブラー・ブレンダー(Tumble Blender)、Vブレンダー(V Blender)、ダブルコーン(Double Cone)、ビンタンブラー(Bin Tumbler)等を使用できる。

(6) 打錠

(5)の混合物を常法により打錠して錠剤にする。打錠装置としては、例えば錠剤プレス(Tablet Press)等を使用できる。打錠硬度としては、例えば約50～約200Nが挙げられる。

(7) フィルムコーティング

(6) の錠剤は、必要によりフィルムコーティングすることができる。コーティング剤としては、例えばヒドロキシプロリルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の基材と、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール等の可塑剤とを組み合わせたもの等が挙げられる。また、必要に応じて酸化チタン、マンニトール等の添加剤を加えてもよい。コーティング装置としては、例えばコーティングパン等が挙げられ、具体的には通気式コーティングシステム(Perforated Coating System)等が挙げられる。

10 (8) 錠剤の乾燥

(7) の錠剤を減圧下または常圧下で乾燥する。この乾燥は赤外線水分計で観測される乾燥減量値が、例えば約3重量%以内、好ましくは約2重量%以内になるように行なうことが好ましい。

15 製造方法2

(1) 水溶性結合剤水溶液の調整

製造方法1の(1)と同様にして、水溶性結合剤水溶液を調整する。

(2) 造粒物の調整

結晶性の式1のイソキサゾール誘導体、水溶性賦形剤、崩壊剤およびデンプンを含有させる時はデンプンを造粒機に仕込み、混合する。続いて(1)の水溶液を散布しながら造粒する。造粒する際の給気温度および造粒方法等としては、製造方法1の(3)の造粒と同様にして実施できる。

(3) 造粒物の乾燥、滑沢剤の配合、打錠、フィルムコーティングおよび錠剤の乾燥
製造方法1の(3)～(8)と同様にして、錠剤を製造することができる。

25

実施例

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

β型結晶の製造

式1のイソキサゾール誘導体4.0gを2-プロパノール40.0gに加えて50°Cで結晶を完全に溶解させた。同温度で、水70gを加えて攪拌し、 β 型結晶の種晶を加えた。同温度で水30gを25分間かけて滴下し、さらに35分間攪拌した。55分間かけて25°Cまで徐冷し、同温度で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取した。得られた結晶を10% 2-プロパノール水溶液で洗浄した後、減圧下で乾燥させ、式1のイソキサゾール誘導体の β 型結晶3.88g(収率97%)を針状結晶として得た。

10 実施例 2

β型結晶の製造

式1のイソキサゾール誘導体の α 型結晶250gを、トルエン500gおよび2-プロパノール187.5gに加えて60°Cで結晶を完全に溶解させた。溶液をろ過し、2-プロパノール62.5gで洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、この溶液に50°Cでヘキサン231gを滴下した。 β 型結晶の種晶を加え、さらにヘキサン2013gを滴下し、同温度で30分間攪拌し、放冷し、20~30°Cで1時間攪拌した。析出した結晶をろ取した。得られた結晶をヘキサン1Lで洗浄した後、減圧下で乾燥させ、式1のイソキサゾール誘導体の β 型結晶237.5g(収率95%)を針状結晶として得た。

20 実施例 3

β型結晶の製造

式1のイソキサゾール誘導体のリン酸塩12.5g(25.4mmol)に、水56.3g、2-プロパノール93.8g、およびトルエン93.8gを加えて30°Cに加熱して結晶を完全に溶解させた。この溶液に5%炭酸ナトリウム水溶液41.3g(19.5mmol)を同温度で滴下し、さらに30分間攪拌した後、分液した。有機層に活性炭0.1gを加えて30°Cで30分間攪拌し、活性炭をろ過し、活性炭を2-プロパノール28.2gで洗浄した。得られた溶液を全量が82.4gになるまで減圧下で濃縮し、2-プロパノール282gを加え、再度、全量が75.5gになるまで減圧下で濃縮した。得られた溶液に2-プロパノール34.5gを加えた(溶液中の残存トルエン量をガスクロマトグラフィーにて計測したところ2-プロパノールに対して

0.22%であった)。本溶液に50°Cでさらに水175gおよびトルエン1.3gを加えて、43°Cに冷却し、 β 型結晶の種晶6mgを加え、水75gを滴下して結晶を析出させた。さらに43°Cで1時間保温したのち0°Cに冷却し、0°Cで1時間保温して、析出した結晶をろ取した。得られた結晶を10% 2-プロパノール水溶液60gで洗浄した後、減圧下で乾燥させ、式1のイソキサゾール誘導体の β 型結晶9.8g(24.9mmol, 収率98%)を得た。

参考例 1

α 型結晶の製造

式1のイソキサゾール誘導体のリン酸塩2.0g(4.1mmol)に水40gを加え、50°Cに加熱して溶解させた。同温度で1分間保温したのち、直ちに30°Cに冷却して結晶をろ取した。得られた結晶を減圧下で乾燥させて、式1のイソキサゾール誘導体の α 型結晶1.22g(3.1mmol, 収率76%)を鱗片状結晶として得た。

実施例 4

β 型結晶および α 型結晶の粉末X線回折

粉末X線回折パターンは、X線回折装置RINT2500V(理学電機製)により、Cu・K α を用いて測定した。この粉末X線回折における回折角(2θ)の値は標準的な精度を表しており、 ± 0.1 程度である。実施例1の β 型結晶の粉末X線回折における回折角(2θ)、相対強度は上記の表1のとおりである。参考例1の α 型結晶の粉末X線回折における回折角(2θ)、相対強度は表2に示すとおりである。

表2

<u>2θ (°)</u>	<u>相対強度(%)</u>
5. 8	3 5
11. 8	1 0 0
20. 3	3 8
20. 6	4 4
22. 7	7 0
23. 8	5 2
27. 4	4 3

試験例 1

結晶の乾式気流粉碎方法－1

結晶をA-O ジェットミル(セイシン企業社製)に投入し、押し込み圧力0.49MPa、粉碎圧力0.49MPaにて気流粉碎を行った。 α 型結晶、 β 型結晶の各7gを、投入速度約

- 5 10～20g／時で手動投入した場合の装置内部固着量を表3に示す。なお、投入速度は固着量にあまり影響しないことが確認されている。

表 3

結晶	固着量
α 型結晶	2. 0 6 g
β 型結晶	0. 0 0 g

上記の結果から、 α 型結晶は気流粉碎時に装置内に相当量固着するにもかかわらず、 β 型結晶は、気流粉碎時に装置内での固着が殆どないことがわかる。

試験例 2

結晶の乾式気流粉碎方法－2

結晶をジェットオーミルJOMO 101型(セイシン企業社製)に投入し、押し込み圧力及び粉碎圧力(押し込み圧力と粉碎圧力は同じに設定)0.44Mpa～0.49MPaにて気流粉碎を行った。 α 型結晶、および β 型結晶を、投入速度約1～2kg／時で手動投入した場合の粉碎品の粒度分布を表4に示す。粒度分布測定にはレーザー回折粒度分布計(乾式測定)を用いた。さらに微粉化するには、繰り返し粉碎、または粉碎圧力を高める必要があることが確認されている。

表 4

α 型結晶	β 型結晶
処理量	9 5 0 g
篩い下D 50%粒子径	2 7. 6 μ m
篩い下D 50%粒子径	7 9. 3 μ m
	1 0. 2 μ m

上記の結果から、1回の粉碎では α 型結晶は製剤化できる粒子径にまで粉碎できないが、 β 型結晶は、 α 型結晶に比べて著しく小さい粒子径の粉碎品が得られ、製剤化に適した粒子径に粉碎できることがわかる。

試験例 3

結晶の乾式気流粉碎方法－3

α 型結晶を製剤化可能な粒子径に粉碎するためには要する粉碎回数および作業時間を

5 検討した。結晶をジェットオーミルに投入し、気流粉碎を行った。原体結晶を、投入速度約1～2kg／時で手動投入した場合の粉碎品の回収率、作業時間を表5に示す。粉碎圧力は、固着量にあまり影響しないことが確認されている。

β 型結晶粉碎品と同等の粒度になるまで α 型結晶を繰り返して粉碎したところ、6回の繰り返し粉碎が必要であった。

10 表5

	α 型結晶	β 型結晶
粉碎圧力	0.80 MPa	0.44 MPa
繰り返し粉碎	6回	なし(1回のみ)
処理量	10 kg	9 kg
回収率	82%	99%
作業時間	70時間	10時間

上記により、 β 型結晶は、より小さい粉碎圧力で、繰り返し粉碎を要することなく、粉碎品を得ることができた。その結果、回収率も α 型結晶よりも優れていた。また作業時間を大幅に短縮することができた。このように β 型結晶の粉碎効率は著しく優れ

20 ている。

試験例 4

結晶の湿式高圧粉碎方法

結晶を水とともにマイクロフライダイザーM110Y型(みづほ工業社製)に投入し、

25 高圧粉碎を行った。結晶を投入した場合の粒度分布を表6に示す。ここで α 型結晶は粉碎途中で固化した。また、固化した α 型結晶の固化品の含水率は80%程度であり、懸濁に用いた水を完全に取り込んだものであった。粒度分布測定は、めのう乳鉢で水に分散して行った。粒度分布測定にはレーザー回折粒度分布計(湿式測定)を用いた。

表 6

	α 型結晶	β 型結晶
粉碎圧力	100 MPa	100 MPa
処理量(原体/水)	40 g / 150 g	20 g / 75 g
5 処理時間	6分(固化)	7分
筛い下D 50%粒子径	26. 1 μm	1. 7 μm
	<u>筛い下D 50%粒子径</u>	<u>58. 1 μm</u>
		<u>3. 2 μm</u>

上記のように、 α 型結晶は凝集固化するため製剤に不適当なものしか与えないが、一方、 β 型結晶の湿式粉碎品は、そのまま製剤化の次工程に移行、または乾燥するこ
10 とが可能な粒子径に粉碎することができることがわかった。

製剤例 1

錠剤(20 mg 錠)

下記処方に従い、マンニット、コーンスターク及びクロスカルメロースナトリウム
15 を流動層造粒機に仕込み、水難溶性の有効成分を水溶性高分子結合剤溶液に分散懸濁した結合液にてスプレー造粒し、得られた造粒物にステアリン酸マグネシウムを配合後、打錠し、錠剤(20 mg 錠)を製造した。

	成分	含量(mg)
	式1のイソキサゾール誘導体(β 型結晶)	20
20	マンニット	66
	コーンスターク	28
	クロスカルメロースナトリウム	6
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4
	ステアリン酸マグネシウム	1
25	合計	125 mg

製剤例 2

錠剤(40 mg 錠)

下記処方に従い、マンニット、コーンスターク及びクロスカルメロースナトリウム

を流動層造粒機に仕込み、水難溶性の有効成分を水溶性高分子結合剤溶液に分散懸濁した結合液にてスプレー造粒し、得られた造粒物にステアリン酸マグネシウムを配合後、打錠し、錠剤(40mg錠)を製造した。

	成分	含量(mg)
5	式1のイソキサゾール誘導体(β型結晶)	40
	マンニット	132
	コーンスターク	56
	クロスカルメロースナトリウム	12
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	8
10	ステアリン酸マグネシウム	2
	合計	250mg

製剤例3

フィルムコーティング錠

15 製剤例1で調製した裸錠をハイコーダーHCT30N(フロイント産業)に仕込み、皮膜量が3mgになるようにコーティングを行い、下表の処方を有するフィルムコーティング錠(20mg錠)を得た。

	成分	含量(mg)
	製造例1で調製した裸錠	125
20	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.13
	マクロゴール400	0.21
	酸化チタン	0.66
	カルナウバロウ	微量
	合計	128mg

25

比較製剤例

水溶性賦形剤を水難溶性薬物に対して2.5重量倍未満で配合した錠剤(裸錠)

下記処方に従い、マンニット、コーンスターク及びクロスカルメロースナトリウムを流動層造粒機に仕込み、水難溶性の有効成分を水溶性高分子結合剤溶液に分散懸濁

した結合液にてスプレー造粒し、得られた造粒物にステアリン酸マグネシウムを配合後、打錠し、錠剤(40mg錠)を製造した。

	成分	含量(mg)
5	式1のイソキサゾール誘導体(β型結晶)	40
	マンニット	52
	コーンスターク	22
	クロスカルメロースナトリウム	6
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4
	ステアリン酸マグネシウム	1
10	合計	125mg

試験例5

溶出試験

15 製剤例1～3および比較製剤例で調製した錠剤の溶出試験を、日本薬局方溶出試験法第2法に従い、以下の条件で行った。

試験液：希釈マックイルベイン緩衝液 (diluted McIlvaine buffer, pH3.5)

パドル回転数：50rpm、試験液：900ml

以下に錠剤1錠の溶出試験結果を溶出率(%)で示す。

表7

錠剤	0分	4分	8分	15分	30分	45分
製剤例1	0	15	53	86	98	98
製剤例2	0	20	51	78	92	96
製剤例3	0	18	53	86	100	100
比較製剤例	0	11	33	65	83	88

製剤例1の錠剤(20mg錠)では、15分で溶出率85%以上であり、極めて良好な溶出性を示した。

製剤例2の錠剤(40mg錠)は製剤例1の処方の2倍量で調製したものであるが、15分での溶出率が78%であった。製剤例1の溶出率と比較して15分における溶

出率は±10%の範囲内にあり、同等の溶出挙動を示すことが明らかとなった。

製剤例3のフィルムコーティング剤は製剤例1の錠剤にフィルムコーティングを施したものであるが、15分後の溶出率が86%と、製剤例1と同じ値を示したことから、フィルムコーティングにより溶出率の変化は無いものと考えられた。

- 5 比較製剤例は水溶性賦形剤を水難溶性薬物に対して2.5倍未満で配合したものであるが、15分後の溶出率が65%であり、本製剤は製剤例1～3の製剤と比べ溶出性が明らかに劣るものと考えられた。

産業上の利用の可能性

- 10 本発明により、製剤化工程を効率的に実施できる、抗炎症作用を有するイソキサゾール誘導体の結晶態を提供することができる。

請求の範囲

1. 粉末X線回折図において下記の回折角(2θ)および相対強度を示す結晶性
 3-[$(1S)$ -1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリン-4-イ
 ル)メチレン]アミノ}イソキサゾール。

<u>2θ (°)</u>	<u>相対強度(%)</u>
6. 1	100
14. 1	55
16. 0	74
10 18. 5	36
20. 0	43
25. 4	39

10

2. 篩い下D 50%粒子径が $10\mu m$ 以下である、粉碎された請求項1記載の
 結晶性3-[$(1S)$ -1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリ
 ン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾール。

15

3. 請求項1または2記載の結晶性3-[$(1S)$ -1-(2-フルオロビフェニル-4-イ
 ル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾールを含
 有する医薬製剤。

20

4. 自己免疫疾患または炎症性疾患の治療薬または予防薬である請求項3記載
 の医薬製剤。

25

5. 3-[$(1S)$ -1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォ
 リン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾールを親水性溶媒と水との混合溶媒から結
 晶化させることによる結晶性3-[$(1S)$ -1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-
 {[アミノ(モルフォリン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾールの製造方法。

25

6. 親水性有機溶媒が2-プロパノール、メタノールまたはアセトンである請求
 項5記載の製造方法。

7. 請求項1または2記載の結晶性3-[$(1S)$ -1-(2-フルオロビフェニル-4-イ
 ル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾール、そ
 れに対して2.5重量倍以上の水溶性賦形剤、崩壊剤、および水溶性結合剤を含有す

る経口製剤。

8. それぞれの含量が、経口製剤に対して以下の重量比である請求項 7 記載の経口製剤。

結晶性3-[$(1S)$ -1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリ

ン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾール：25%以下、

水溶性賦形剤：35～90%、

崩壊剤 : 1～40%、

水溶性結合剤 : 1～5%。

9. 水溶性賦形剤が乳糖、マンニトール、エリスリトール、キシリトールまたはこれらの混合物である請求項 7 または 8 記載の経口製剤。

10. 崩壊剤がクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターーチナトリウム、クロスポピドン、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプンまたはこれらの混合物である請求項 7～9 のいずれか記載の経口製剤。

11. 水溶性結合剤がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、プルランまたはこれらの混合物である請求項 7～10 のいずれか記載の経口製剤。

12. 錠剤である請求項 7～11 のいずれか記載の経口製剤。

13. 自己免疫疾患または炎症性疾患の治療薬または予防薬である請求項 7～12 のいずれか記載の医薬製剤。

14. 下記工程による請求項 7～13 のいずれか記載の経口製剤の製造方法。

(1) 水溶性賦形剤および崩壊剤を混合して混合物を調整する、

(2) 請求項 1 または 2 記載の結晶性3-[$(1S)$ -1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-5-{[アミノ(モルフォリン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサゾールを

水溶性結合剤の水溶液に分散して懸濁液を調整する、

(3) (2)の懸濁液を(1)の混合物に散布して造粒物を調整する、そして

(4) (3)の造粒物を圧縮成形する。

15. 下記工程による請求項 7～13 のいずれか記載の経口製剤の製造方法。

(1) 請求項 1 または 2 記載の結晶性3-[$(1S)$ -1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エ

チル]-5-[アミノ(モルフォリン-4-イル)メチレン]アミノ}イソキサンゴール、
水溶性賦形剤および崩壊剤を混合して混合物を調整する、

- (2) 水溶性結合剤の水溶液を調整する、
- (3) (2)の水溶液を(1)の混合物に散布して造粒物を調整する、そして
5 (4) (3)の造粒物を圧縮成形する。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02937

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/5377, C07D261/14, A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/5377, C07D261/14, A61P29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1992-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2000-186077 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 04 July, 2000 (04.07.00), Par. No. [0066]; example 15 (Family: none)	1, 3, 4
Y	JP 2000-186038 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 04 July, 2000 (04.07.00), Par. Nos. [0371] to [0372]; pharmaceutical preparation examples 1, 2 (Family: none)	2, 5-15
Y		5-15

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 May, 2002 (22.05.02)Date of mailing of the international search report
11 June, 2002 (11.06.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02937

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 98/47880 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 29 October, 1998 (29.10.98), Ex. 55, Prep. Ex. 1 to 2 & EP 979226 A1 & CN 1252794 A & US 6100260 A & AU 9861936 A & KR 2001006501 A & JP 11-240873 A</p>	5-15
Y	<p>WO 00/29383 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 May, 2000 (25.05.00), Page 10 & EP 1138674 A1</p>	5, 6
Y	<p>Edited by Sadasuke OKANO, Shin-Yakuzaigaku Soron (3rd revised edition), Kabushiki Kaisha Nankodo, 1987nen, pages 138, 255, 256</p>	2, 5, 6, 15

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1⁷ A61K31/5377, C07D261/14, A61P29/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1⁷ A61K31/5377, C07D261/14, A61P29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1992-1996年

日本国公開実用新案公報 1971-2002年

日本国実用新案登録公報 1996-2002年

日本国登録実用新案公報 1994-2002年

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY(STN), CAPLUS(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000-186077 A (住友製薬株式会社) 2000.07.04, 【0066】実施例15, (ファミリーなし)	1, 3, 4
Y	JP 2000-186038 A (住友製薬株式会社) 2000.07.04, 【0371】～【0372】製剤例1, 2, (ファミリーなし)	2, 5-15
		5-15

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.05.02

国際調査報告の発送日

11.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

荒木 英則

4C 3127



電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C(続き) .	関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 98/47880 A1 (SUMITOMO PHARM CO. LTD.) 1998. 10. 29, Ex. 55, Pre p. Ex. 1-2, & EP 979226 A1 & CN 1252794 A & US 6100260 A & AU 9861936 A & KR 2001006501 A & JP 11-240873 A	5-15
Y	WO 00/29383 A1 (藤沢薬品工業株式会社) 2000. 05. 25, 第10頁, & EP 1138674 A1	5, 6
Y	岡野定輔編, 新・薬剤学総論(改訂第3版), 株式会社南江堂, 1987年, 第138, 255, 256頁	2, 5, 6, 15,